

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
11 DE 3524955 A1

21 Aktenzeichen: P 35 24 955.2
22 Anmeldetag: 12. 7. 85
43 Offenlegungstag: 30. 1. 86

51 Int. Cl. 4:
C 07 D 403/12

C 07 D 401/14
C 07 D 401/12
C 07 D 403/14
C 07 D 209/30
C 07 D 295/08
C 07 D 409/14
A 61 K 31/445
A 61 K 31/495
A 61 K 31/55
A 61 K 31/47

Behördenamt

DE 3524955 A1

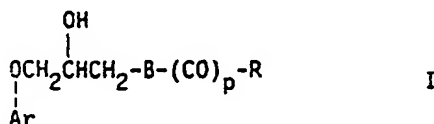
30 Innere Priorität: 32 33 31
19.07.84 DE 34 26 630.5 19.07.84 DE 34 26 632.1
16.03.85 DE 35 09 557.1

71 Anmelder:
Sandoz-Patent-GmbH, 7850 Lörrach, DE

72 Erfinder:
Berthold, Richard, Dr., Bottmingen, CH; Ott, Hans,
Dr., Pfeffingen, CH

54 3-Aminopropoxyaryl-Derivate, ihre Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

Die Verbindungen der Formel I



worin Ar, B, p und R die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, und deren physiologisch hydrolysierbaren Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der Propoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, sowie deren Salze, weisen eine kardiotope, eine antiarrhythmische, eine die β - und α -adrenozeptorenblockierende und eine calcium-antagonistische Wirkung auf. Sie können als Arzneimittel verwendet werden. Man erhält sie durch 3-Amino-2-oxypropylierung.

DE 3524955 A1

3524955

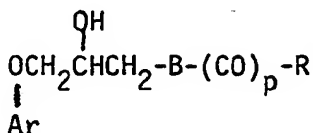
SANDOZ Patent GmbH.

7850 Lörrach

Case 100-6406/WA

Patentansprüche:

1. Die Verbindungen der Formel I

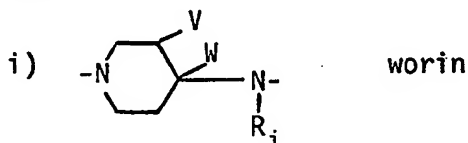


I

worin

Ar für eine aromatische oder heteroaromatische Gruppe steht;

- 5 B die Gruppe i), ii), iii) oder iv) mit folgender Bedeutung darstellt:

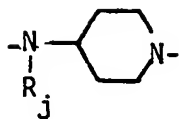


V und W Wasserstoff bedeuten oder zusammen für eine zusätzliche Bindung stehen; und

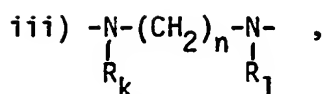
- 10 R_i Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl
- 15 bedeutet;

ORIGINAL INSPECTED

ii)



worin R_j für Wasserstoff oder Alkyl
mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen
steht;



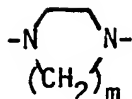
worin

n für 2, 3 oder 4 steht,

R_k Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4
Kohlenstoffatomen bedeutet und

R_l die oben für R_j angegebene Bedeutung
besitzt; und

iv)



worin m für 2 oder 3 steht;

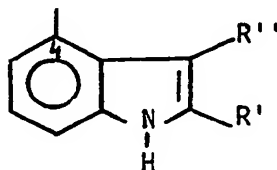
p für 0 oder 1 steht; und

R durch aromatische, heteroaromatische und/oder cycloaliphatische
Gruppen gleich oder verschieden disubstituiertes Alkyl bedeutet;

mit der Massgabe, dass,

falls

a) Ar eine Gruppe der Formel A



A

bedeutet,

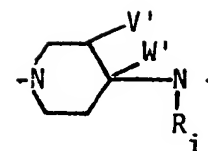
worin

entweder R' bedeutet: Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl,
Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt
2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl
oder Cyan und

R'' für Wasserstoff oder Methyl steht;
 oder R' Hydroxy und
 R'' Wasserstoff bedeuten;

und ausserdem

- 5 b) entweder p für 1 steht und
 B bedeutet: - eine Gruppe i') der Formel



worin

R_i obige Bedeutung besitzt und

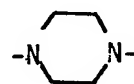
10

V' und W' Wasserstoff bedeuten oder,
 falls R' Hydroxy und R'' Wasserstoff
 bedeuten, V' und W' für Wasserstoff
 oder zusammen für eine zusätzliche
 Bindung stehen, oder

15

- eine wie oben definierte Gruppe ii) oder
 iii),

oder p für 0 oder 1 steht und
 B eine Gruppe iv') der Formel



bedeutet,

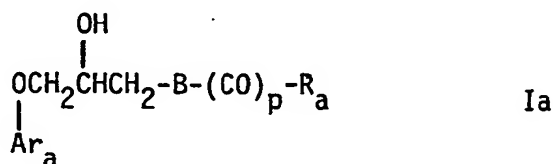
dann

- 20 R nicht für Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen oder
 in einem oder beiden Phenylringen durch Alkyl mit 1 bis 4
 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder
 Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich
 oder verschieden disubstituiertes Diphenylalkyl mit 13 bis 17
 Kohlenstoffatomen steht,

und deren physiologisch hydrolysierbaren Derivate, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der Propoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt,

in freier Form oder in Salzform.

5 2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel Ia



worin

Ar_a steht für:- Phenyl; durch Hydroxy, Benzyloxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Acetylmethyl, Methylsulfonylamino, Cyanmethylamino, Amino, Acetamido, (1-Hydroxymethylcyclohexyl)methyl, (1-Acetoxy-methylcyclohexyl)methyl, 1-Dimethylamino-3-oxo-1-buten-2-yl oder 3-Cyan-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-pyridin-5-yl monosubstituiertes Phenyl; oder Phenyl disubstituiert durch: entweder Nitro, Amino, Hydroxy oder Benzyloxy; oder Hydroxy und Cyan; oder Benzyloxy und Cyan; oder Acetyl und [2-Methoxy]ethoxy; oder Cyan und [2-Methoxy]ethoxy; oder Nitro und Methyl;

- Indolyl; in 2-Stellung durch Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, Cyan oder Acetyl monosubstituiertes Indolyl; in 3-Stellung durch Methyl oder Cyan monosubstituiertes Indolyl; in 6-Stellung durch Carboxyl oder Alkoxycarbonyl

- mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen mono-substituiertes Indolyl; in 7-Stellung durch Fluor oder Alkoxyalkyl mit unabhängig voneinander 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil
- 5 monosubstituiertes Indolyl; in 1-Stellung durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy-carbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy-carbonylalkyl mit insgesamt 3 bis 9 Kohlen-
- 10 stoffatomen und in 2-Stellung durch Cyan, oder in 2- und 3-Stellung durch Cyan, oder in 2-Stellung durch Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxy-carbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl oder Cyan und in 3-Stellung durch Methyl,
- 15 oder in 2-Stellung durch Cyan und in 3-Stellung durch Dimethylaminomethyl disubstituiertes Indolyl;
- Oxindolyl oder in 3-Stellung durch zwei Methylgruppen substituiertes Oxindolyl;
 - 2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl;
 - Benzimidazol-4-yl oder 2-Trifluormethylbenzimidazol-

20 4-yl;

 - 1,2-Dihydro-2-oxobenzimidazol-4-yl;
 - [Chinolin-2(1H)-on]-4-yl oder [3,4-Dihydrochinolin-2(1H)-on]-4-yl;
 - 1-[9H]-Carbazol-4-yl;

25 - {Spiro[cyclohexan-1,2'-indan]-1'-on} -4'-yl;

B und p obige Bedeutung besitzen und

R_a steht für Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen gleich oder verschieden disubstituiert durch: Phenyl; durch Alkyl mit

1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35, Hydroxy, Cyan, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkanoylamino mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl mono- oder gleich
5 oder verschieden disubstituiertes Phenyl; Pyridinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl; in 1-Stellung durch Methyl monosubstituiertes Imidazolyl; oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen;

mit der Massgabe, dass

10 falls

a) Ar_a für eine Gruppe der Formel A steht, die die in Teil a) der hieroben unter Formel I angegebenen Massgabe definierte Bedeutung besitzt,

und ausserdem

15 b) p und B die in Teil b) der hieroben unter Formel I angegebenen Massgabe definierte Bedeutung besitzen,

dann

R_a nicht Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen oder in einem oder beiden Phenylringen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen
20 mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und ihre entsprechenden physiologisch hydrolysierbaren Derivate,

25 in freier Form oder in Salzform.

3. Die Verbindungen nach Anspruch 1, in denen Ar für 2-Cyan-1H-indol-4-yl steht.

4. Die in Anspruch 1 definierten Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze, zur Verwendung als Arzneimittel.

5. Die in Anspruch 1 definierten Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze, zur Verwendung als Kardiotonika.

6. Verfahren zur Herstellung der in Anspruch 1 definierten Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass es die Stufe der zweckmässigen 3-Amino-2-oxypropylierung von entsprechenden Verbindungen der Formel IV



worin Ar die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt, oder deren Vorprodukten beinhaltet.

7. Verfahren zur Herstellung der in Anspruch 1 definierten Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechende Verbindungen der Formel II



worin Ar die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzt und R_x für eine Gruppe steht, die bei der Umsetzung mit einem primären oder sekundären Amin eine 2-Amino-1-hydroxyethylgruppe ergibt,

5 mit entsprechenden Verbindungen der Formel III



worin p und R die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt und nötigenfalls die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmässig verestert,

10 und die so erhaltenen Verbindungen in freier Form oder in Salzform gewinnt.

8. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie die in Anspruch 1 definierten Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze enthalten.

15 9. Verwendung der in Anspruch 1 definierten Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze zur Vorbeugung oder Behandlung von der Herzinsuffizienz, von Herzrhythmusstörungen, von Krankheitszuständen, die mit einer Lähmung der Darmmotilität einhergehen, von Angina pectoris,
20 von Zuständen, die mit einer sympathischen Ueberstimulation einhergehen, von der Hypertonie, von Myokardinfarkt, von der Migräne, von Glaukoma, von Thyreotoxikose, von der Koronarinsuffizienz, von Störungen der zerebralen und peripheren Zirkulation oder von Asthma.

3524955

- 9 -

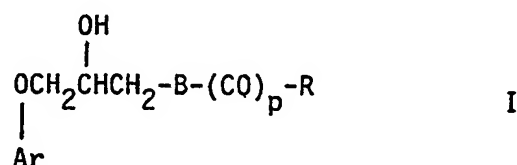
100-6406/WA

10. Verwendung der in Anspruch 1 definierten Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur Vorbeugung oder Behandlung der in Anspruch 9 angegebenen Zustände.

3-AMINOPROPOXYARYL-DERIVATE, IHRE HERSTELLUNG UND SIE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

Die Erfindung bezieht sich auf 3-Aminopropoxyaryl-Derivate, ihre Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel.

5 Die Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel I



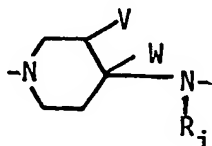
worin

Ar für eine aromatische oder heteroaromatische Gruppe steht;

B die Gruppe i), ii), iii) oder iv) mit folgender Bedeutung darstellt:

10

i)



worin

V und W Wasserstoff bedeuten oder zusammen für eine zusätzliche Bindung stehen; und

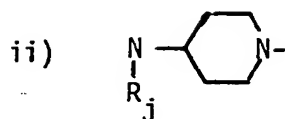
R_i Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl bedeutet;

15

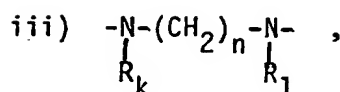
3524955

- 11 -

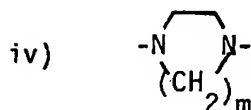
100-6406/WA



worin R_j für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht;



worin
n für 2, 3 oder 4 steht,
 R_k Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet
und
 R_l die oben für R_j angegebene Bedeutung besitzt; und



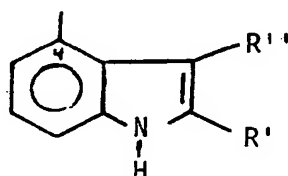
worin m für 2 oder 3 steht;

p für 0 oder 1 steht; und

R durch aromatische, heteroaromatische und/oder cycloaliphatische Gruppen gleich oder verschieden disubstituiertes Alkyl bedeutet;

mit der Massgabe, dass
falls

a) Ar eine Gruppe der Formel A



A

bedeutet,

worin

entweder R' bedeutet: Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl,

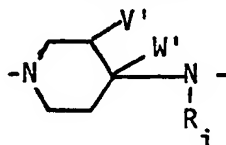
Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt
2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl
oder Cyan und

5 oder R'' für Wasserstoff oder Methyl steht;
R' Hydroxy und
R'' Wasserstoff bedeuten;

und ausserdem

b) entweder p für 1 steht und

B bedeutet: - eine Gruppe i') der Formel



10

worin

R_i obige Bedeutung besitzt und

V' und W' Wasserstoff bedeuten oder,
falls R' Hydroxy und R'' Wasserstoff
bedeuten, V' und W' für Wasserstoff
oder zusammen für eine zusätzliche
Bindung stehen, oder

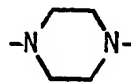
15

- eine wie oben definierte Gruppe ii) oder
iii),

oder p für 0 oder 1 steht und

20

B eine Gruppe iv') der Formel



bedeutet,

dann

R nicht für Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen oder
in einem oder beiden Phenylringen durch Alkyl mit 1 bis 4
Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder

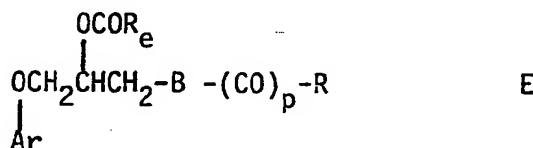
Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich
oder verschieden disubstituiertes Diphenylalkyl mit 13 bis 17
Kohlenstoffatomen steht,

5 und deren physiologisch hydrolysierbaren Derivate, in denen die
Hydroxygruppe in 2-Stellung der Propoxy-Seitenkette in veresterter
Form vorliegt.

Sie werden hiernach als "die erfindungsgemässen Verbindungen"
bezeichnet.

10 Physiologisch hydrolysierbare Derivate sind Derivate, die unter
physiologischen Bedingungen zu den entsprechenden Verbindungen
gespalten werden, die eine Hydroxygruppe in 2-Stellung der Propoxy-
Seitenkette aufweisen.

Eine Gruppe von Derivaten in veresterter Form der Verbindungen
der Formel I besteht z.B. aus den Verbindungen der Formel E



15 worin

Ar, B, p und R obige Bedeutung besitzen, und

20 R_4 für Alkyl mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit
3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Phenylalkyl mit 7 bis
12 Kohlenstoffatomen, im Phenylring durch Alkyl mit 1 bis 4
Kohlenstoffatomen monosubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl
mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, im Phenylring durch Halogen
mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder

verschieden disubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen, oder im Phenylring durch Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mono- oder gleich oder verschieden di- oder gleich oder verschieden trisubstituiertes Phenyl oder Phenylalkyl mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen steht.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der Propoxy-Seitenkette in unveresterter Form vorliegt.

Falls die erfindungsgemässen Verbindungen in tautomerer Struktur aufgezeichnet werden können, werden solche tautomeren Formen von der Erfindung ebenfalls umfasst. Zum Beispiel, falls Ar für eine in 2-Stellung durch Hydroxy substituierte Indolgruppe steht, wird die Oxindolform ebenfalls umfasst.

Mit den Verbindungen der vorliegenden Erfindung strukturell verwandten Verbindungen sind in z.B. der Europäischen Patentschrift Nr. 25 111 und der U.K. Patentschrift Nr. 2.091.261 und ihren Equivalenten beschrieben. Diese Offenbarungen sind vom Umfang der vorliegenden Erfindung durch die Massgabe ausgeschlossen worden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden von diesen Offenbarungen weder spezifisch offenbart noch nahegelegt.

Ar kann sowohl mono- als auch polycyclisch sein, es kann z.B. aus annellierten Ringen bestehen. Es ist vorzugsweise polycyclisch. Falls es polycyclisch und heteroaromatisch ist, steht es vorzugsweise für ein annelliertes, vollständig ungesättigtes Ringsystem mit mindestens einem Stickstoffheteroatom. Ar bedeutet z.B. einen Indol-, Oxindol-, 2,1,3-Benzoxadiazol-, Benzimidazol-, Benzimidazol-2(1H)-on-, Chinolin-2-on-, 3,4-Dihydrochinolin-2-on-,

Carbazol-, Spiro[cyclohexan-1,2'-indan]-1'-on-, Phenyl-,
Pyridyl- oder Pyridin-Rest.

5 Ar kann substituiert oder unsubstituiert sein. Es bedeutet vorzugsweise einen Indol- oder Oxindolrest, insbesondere einen mit der 4-Stellung an die Propoxy-Seitenkette gebundenen Indol- oder Oxindolrest; es bedeutet insbesondere 2-Cyan-1H-indol-4-yl.

Phenyl stellt eine weitere bevorzugte Gruppe Ar dar.

10 B bedeutet vorzugsweise eine Gruppe iv). Falls es für eine Gruppe i), ii) oder iii) steht, bedeutet es vorzugsweise eine Gruppe i) oder ii). V und W bedeuten vorzugsweise Wasserstoff. R_i , R_j und/oder R_l bedeuten vorzugsweise Wasserstoff oder Alkyl, insbesondere Wasserstoff. n steht vorzugsweise für 2. R_k bedeutet vorzugsweise Wasserstoff. m steht vorzugsweise für 2. Falls R_i und/oder R_l gegebenenfalls substituiertes Phenyl bedeutet, sind
15 sie vorzugsweise unsubstituiert. Falls sie substituiertes Phenyl bedeutet, ist der Phenylring vorzugsweise monosubstituiert, insbesondere in 4-Stellung, oder disubstituiert, insbesondere in 3- und 4-Stellung.

20 p steht vorzugsweise für 0, falls B eine Gruppe iv) bedeutet. Es bedeutet vorzugsweise 1, falls B für eine Gruppe i), ii) oder iii) steht.

25 R steht vorzugsweise für einen Alkylrest, der substituiert ist durch mindestens eine aromatische oder heteroaromatische Gruppe und einer weiteren Gruppe, die aromatisch, heteroaromatisch oder cycloaliphatisch sein kann. Falls Ar einen Indolrest darstellt, dann bedeutet vorzugsweise mindestens eine der beiden Gruppen im Rest R eine Gruppe, die nicht Phenyl ist. Sie können substituiert oder unsubstituiert sein.

Die beiden den Alkylenteil in R substituierenden Gruppen sind vorzugsweise an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden. Sie sind vorzugsweise an das Kohlenstoffatom in ω -Stellung gebunden. Diphenylalkyl bedeutet z.B. vorzugsweise Diphenylmethyl.

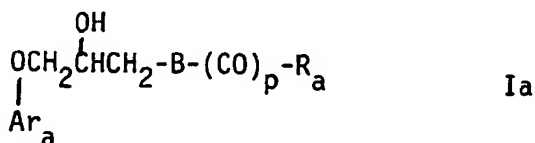
5 Eine aromatische Gruppe in R ist vorzugsweise eine Phenylgruppe.

Eine heteroaromatische Gruppe in R ist vorzugsweise Pyridinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl oder Imidazolyl, insbesondere Thienyl oder Pyridinyl.

10 Eine cycloaliphatische Gruppe in R enthält vorzugsweise 3 bis 7 Kohlenstoffatome, insbesondere 5 oder 6 Kohlenstoffatome, es steht vorzugsweise für Cyclohexyl. Sie kann im Cyclus Heteroatome enthalten, z.B. ein Sauerstoffatom oder ein Sauerstoff- und ein Stickstoffatom, wie z.B. ein Tetrahydropyran oder Morpholin.

15 Falls ein Substituent, der einen Phenylring darstellt, sowohl substituiert als auch unsubstituiert sein kann, ist er vorzugsweise unsubstituiert. Falls ein solcher Phenylring doch substituiert ist, ist er vorzugsweise monosubstituiert. Falls er monosubstituiert ist, ist er vorzugsweise in para-Stellung substituiert. Falls er disubstituiert ist, ist er vorzugsweise in meta-,
20 para-Stellung substituiert. Falls er mehrfach substituiert ist, sind die Substituenten vorzugsweise identisch.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemässen Verbindungen besteht aus den Verbindungen der Formel Ia



worin

Ar_a steht für:

- 5 - Phenyl; durch Hydroxy, Benzyloxy, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Acetylmethyl, Methylsulfonylamino, Cyanmethylamino, Amino, Acetamido, (1-Hydroxymethylcyclohexyl)methyl, (1-Acetoxyethylcyclohexyl)methyl, 1-Dimethylamino-3-oxo-1-buten-2-yl oder 3-Cyan-1,2-dihydro-6-methyl-2-oxo-pyridin-5-yl monosubstituiertes Phenyl; oder Phenyl disubstituiert durch: entweder Nitro, Amino, Hydroxy oder
- 10 Benzyloxy; oder Hydroxy und Cyan; oder Benzyloxy und Cyan; oder Acetyl und [2-Methoxy]ethoxy; oder Cyan und [2-Methoxy]ethoxy; oder Nitro und Methyl;
- 15 - Indolyl; in 2-Stellung durch Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, Cyan oder Acetyl monosubstituiertes Indolyl; in 3-Stellung durch Methyl oder Cyan monosubstituiertes Indolyl; in 6-Stellung durch Carboxyl oder
- 20 Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen monosubstituiertes Indolyl; in 7-Stellung durch Fluor oder Alkoxyalkyl mit unabhängig voneinander 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- und Alkoxyteil monosubstituiertes Indolyl; in 1-Stellung durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder
- 25 Alkoxycarbonylalkyl mit insgesamt 3 bis 9 Kohlenstoffatomen und in 2-Stellung durch Cyan, oder in 2- oder 3-Stellung durch Cyan, oder in 2-Stellung durch Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl oder Cyan und in 3-Stellung durch Methyl, oder in 2-Stellung durch Cyan und in 3-Stellung durch Di-
- 30 methylaminomethyl disubstituiertes Indolyl;

- Oxindol oder in 3-Stellung durch zwei Methylgruppen substituiertes Oxindolyl;
- 2,1,3-Benzoxadiazol-4-yl;
- Benzimidazol-4-yl oder 2-Trifluormethylbenzimidazol-4-yl;
- 5 - 1,2-Dihydro-2-oxobenzimidazol-4-yl;
- [Chinolin-2(1H)-on]-4-yl oder [3,4-Dihydrochinolin-2(1H)-on]-4-yl;
- 1-[9H]-Carbazol-4-yl;
- {Spiro[cyclohexan-1,2'-indan]-1'-on}-4'-yl;

10 B und p obige Bedeutung besitzen und

R_a bedeutet Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen gleich oder verschieden disubstituiert durch: Phenyl; durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35, Hydroxy-
15 Cyan, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Alkanoylamino mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Phenyl; Pyridinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl; in 1-Stellung durch Methyl mono-substituiertes Imidazolyl; oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen;
20

mit der Massgabe, dass
falls

a) Ar_a für eine wie oben im Teil a) der unter Formel I angegebenen Massgabe definierte Gruppe der Formel A steht und
25 ausserdem

b) p und B die oben im Teil b) der unter Formel I angegebenen
Massgabe definierte Bedeutung besitzen,

dann

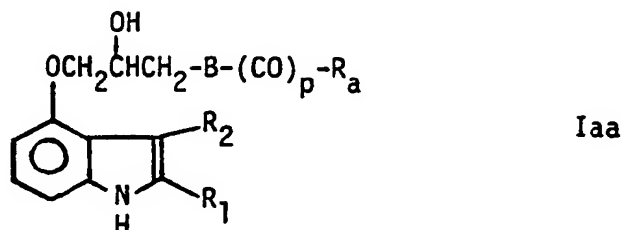
5 R_a nicht für Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen
oder in einem oder beiden Phenylringen durch Alkyl mit
1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
atomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35
mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Diphenyl-
alkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen steht,

10 und ihren entsprechenden physiologisch hydrolysierbaren Derivaten.

In Formel Ia bedeutet Ar_a vorzugsweise eine wie oben definierte,
gegebenenfalls substituierte Indolyl- oder Oxindolylgruppe,
vorzugsweise eine gegebenenfalls substituierte 4-Indolyl- oder
4-Oxindolylgruppe, insbesondere eine gegebenenfalls substituierte
15 4-Indolylgruppe. Eine weitere bevorzugte Gruppe Ar_a stellt gegeben-
falls substituiertes Phenyl, vorzugsweise durch Hydroxy substi-
tuiertes Phenyl dar. R_a bedeutet vorzugsweise Alkyl disubstituiert
durch: Phenyl oder substituiertes Phenyl; oder durch Phenyl oder
substituiertes Phenyl und Pyridinyl; oder durch Pyridinyl; oder
20 durch Pyridinyl und Thienyl; insbesondere disubstituiert durch
Pyridinyl oder durch Pyridinyl und Thienyl. Ein substituierter
Phenylrest in R_a ist vorzugsweise durch Fluor substituiert.

In einer Untergruppe von Verbindungen der Formel Ia und ihren
entsprechenden physiologisch hydrolysierbaren Derivaten steht Ar_a
25 für 4-Indolyl, gegebenenfalls wie oben definiert substituiert.

Eine besonders bevorzugte Gruppe von erfindungsgemässen Verbindungen besteht aus den Verbindungen der Formel Iaa



worin

entweder R_1 Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl oder Cyan und

5

R_2 Wasserstoff oder Methyl bedeuten,

oder R_1 für Hydroxy und R_2 für Wasserstoff stehen und

B, p und R_a obige Bedeutung besitzen,

10

mit der Massgabe, dass

falls B und p die in Teil b) der hieroben unter Formel I angegebenen Massgabe definierte Bedeutung besitzen,

dann R_a nicht Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen oder in einem oder beiden Phenylringen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen bedeutet,

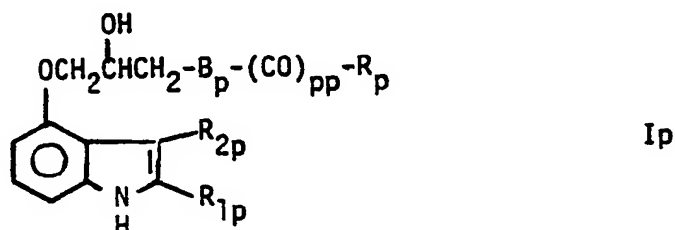
15

20 und ihren entsprechenden physiologisch hydrolysierbaren Derivaten.

In einer Untergruppe von Verbindungen der Formeln Ia und Iaa und ihren entsprechenden physiologisch hydrolysierbaren Derivaten bedeutet R_1 nicht Hydroxy. In einer anderen Untergruppe steht R_1 für Cyan. In einer anderen Untergruppe steht p für 0. In einer anderen Untergruppe besitzt B die oben angegebene Bedeutung iv). In einer anderen Untergruppe besitzt B die oben angegebene Bedeutung iv), in der m für 2 steht. In einer weiteren Untergruppe besitzt B obige Bedeutung i) nicht. In einer anderen Untergruppe steht p für 1. In einer anderen Untergruppe besitzt R_a obige Bedeutung mit der Massgabe, dass es nicht für Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen disubstituiert durch zwei gegebenenfalls wie oben definiert substituierte Phenylgruppen steht. In einer anderen Untergruppe steht R_a für Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen disubstituiert durch eine gegebenenfalls wie oben definiert substituierte Phenylgruppe und einer weiteren Gruppe aus der Reihe: Pyridinyl; Thienyl; Furyl; Pyrrolyl; Imidazolyl; in 1-Stellung durch Methyl monosubstituiertes Imidazolyl; und Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. In einer anderen Untergruppe bedeutet R_a Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen gleich oder verschieden disubstituiert durch: Pyridinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, in 1-Stellung durch Methyl monosubstituiertes Imidazolyl oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. In einer anderen Untergruppe bedeutet R_a Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen gleich oder verschieden disubstituiert durch: Phenyl, das mono- oder gleich oder verschieden disubstituiert ist durch Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Alkanoylamino mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl; Pyridinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl oder in 1-Stellung durch Methyl monosubstituiertes Imidazolyl; oder Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen. In einer anderen Untergruppe bedeutet R_a Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen gleich oder verschieden disubstituiert durch Phenyl mono- oder gleich

oder verschieden disubstituiert durch Hydroxy, Cyan, Nitro, Amino, Alkanoylamino mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl. In weiteren Untergruppen besitzen die Symbole obige Bedeutungen in Kombination, einzeln oder gemeinsam.

- 5 Eine andere Gruppe von erfindungsgemässen Verbindungen besteht aus den Verbindungen der Formel Ip



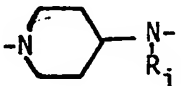
worin

R_{1p} Wasserstoff, Methyl, Hydroxymethyl, Carboxyl, Alkoxycarbonyl mit insgesamt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl oder Cyan bedeutet;

10

R_{2p} für Wasserstoff oder Methyl steht;

entweder pp für 1 steht und

B_p bedeutet: - eine Gruppe i_p) der Formel ,

worin R_i obige Bedeutung besitzt; oder

15

- eine wie oben definierte Gruppe ii) oder iii),

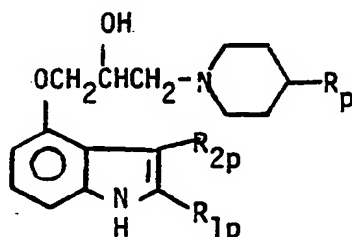
oder pp für 0 oder 1 steht und

B_p eine Gruppe iv_p) der Formel  bedeutet; und

R_p für Alkyl gleich oder verschieden disubstituiert durch aromatische, heteroaromatische und/oder Cycloalkyl-Gruppen;

- 5 mit der Massgabe, dass R_p nicht für Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen oder in einem oder beiden Phenylringen durch Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Halogen mit einer Ordnungszahl von 9 bis 35 mono- oder gleich oder verschieden disubstituiertes Diphenylalkyl mit 13 bis 17 Kohlenstoffatomen steht, und ihren entsprechenden physiologisch hydrolysierbaren Derivaten.

- 10 Eine weitere Gruppe von erfindungsgemässen Verbindungen besteht aus den Verbindungen der Formel Ip'



Ip'

worin R_{1p} , R_{2p} und R_p obige Bedeutung besitzen, und ihren entsprechenden physiologisch hydrolysierbaren Derivaten.

- 15 Ausser falls an anderen Stellen anders präzisiert, sind folgende Bedeutungen bevorzugt:

- für Alkyl: Methyl oder Ethyl, insbesondere Methyl;
- für Alkoxy: Methoxy oder Ethoxy, insbesondere Methoxy;
- für Halogen: Chlor oder Brom, insbesondere Chlor;
- für Cycloalkyl: Cyclopentyl oder Cyclohexyl, insbesondere Cyclohexyl;
- für Alkoxycarbonyl: Methoxy- oder Ethoxycarbonyl, insbesondere Methoxycarbonyl; falls es mehr als 2 Kohlenstoffatome enthält, ist es vorzugsweise in α -Stellung zum Carbonylteil verzweigt, wie z.B. in Isopropoxycarbonyl;
- für Alkoxyalkyl: Methoxymethyl oder (2-Methoxy)ethyl;
- für Alkoxycarbonylalkyl: Ethoxycarbonylmethyl.

Man gelangt zu den erfindungsgemässen Verbindungen, indem man erfindungsgemäss ein Verfahren verwendet, das die Stufe der zweckmässigen 3-Amino-2-oxypropylierung von entsprechenden Verbindungen der Formel IV



IV

worin Ar obige Bedeutung besitzen, oder deren Vorprodukten, beinhaltet.

Die erfindungsgemässe Verfahrensstufe kann unter Verwendung von für die Herstellung analoger 3-Amino-2-oxypropoxyaryl-Verbindungen bekannten Bedingungen erfolgen.

Die Wahl der am besten geeigneten Variante sollte selbstverständlich unter Berücksichtigung der Reaktivitäten der vorhandenen Substituenten erfolgen.

Vorzugsweise verwendet man eher die Verbindungen der Formel IV als deren Vorprodukte.

- 5 Vorprodukte der Verbindungen der Formel IV sind Verbindungen, die in Verbindungen der Formel IV umgesetzt werden können, z.B. durch geeignete Acylierung oder Schutzgruppenabspaltung. So stellt z.B. Carbonyl eine Prekursor-Gruppe für Alkoxycarbonyl dar, und umgekehrt. Für Hydroxy stellt z.B. Benzyloxy eine Prekursor-Gruppe dar. Für ein Ringsystem stellt z.B. die entsprechende uncyclisierte Gruppe eine Prekursor-Gruppe dar.
- 10 Für einen substituierten Aminrest stellt z.B. der entsprechende unsubstituierte Aminorest eine Prekursor-Gruppe dar. Für Amino stellt z.B. Nitro eine Prekursor-Gruppe dar.

- 15 Die erfindungsgemässe Verfahrensstufe kann daher in mehr als einem Arbeitsgang durchgeführt werden. Man kann z.B. eine Verbindung der Formel IV in geschützter Form umsetzen, oder einen 3-Amino-2-oxypropylrest in geschützter Form einführen, und danach, nachdem die 3-Amino-2-oxypropylierung erfolgt ist, eine ergänzende Reaktionsstufe durchführen, z.B. die allfällige(n) Schutzgruppe(n) abspalten.

- 20 Benzyl, Methyl oder Tetrahydropyranyl, vorzugsweise Benzyl, stellen Beispiele von Schutzgruppen dar.

Gemäss einer Ausführungsform der erfindungsgemässen Verfahrensstufe wird die 3-Amino-2-oxypropylierung in zwei Hauptarbeitsgängen durchgeführt.

5 In einem ersten Hauptarbeitsgang wird eine Gruppe $-\text{CH}_2-\text{R}_x$,
 worin R_x für eine Gruppe steht, die durch Umsetzung mit einem
 primären oder sekundären Amin eine 2-Amino-1-hydroxyethyl-
 gruppe ergibt, durch O-Alkylierung in Verbindungen der Formel
 IV eingeführt, wobei entsprechende Verbindungen der Formel II



worin R_x und Ar obige Bedeutung besitzen, erhalten werden.

In einem zweiten Hauptarbeitsgang werden die Verbindungen der
 Formel II mit entsprechenden Verbindungen der Formel III



10 worin p und R obige Bedeutung besitzen, umgesetzt und nötigenfalls
 die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in 2-Stellung der
 3-Aminopropoxy-Seitenkette zweckmässig verestert.

15 Der Hauptarbeitsgang der O-Alkylierung kann unter Verwendung
 von für die Herstellung analoger Ether bekannten Bedingungen
 erfolgen. Die Verbindungen der Formel IV werden vorzugsweise
 in anionischer Form eingesetzt.

Der Hauptarbeitsgang der Aminierung kann unter Verwendung von
 für die Herstellung analoger 3-Amino-2-hydroxypropoxyaryl-
 Verbindungen bekannten Bedingungen erfolgen. Als Gruppe R_x
 verwendet man beispielsweise die Gruppe $-\text{CH}-\text{CH}_2$ oder ein
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} \quad \text{CH}_2 \end{array}$

Derivat dieser Gruppe, beispielsweise eine Gruppe der Formel
-CH(OH)CH₂L, worin L für Chlor, Brom oder eine Gruppe R_y-SO₂-O-
steht, worin R_y Phenyl, TolyI oder niederes Alkyl bedeutet.
L steht insbesondere für Chlor. Man verfährt vorzugsweise in
5 Ethanol oder in einem geeigneten Ether, wie Dioxan. Gegebenen-
falls arbeitet man in einem Ueberschuss des Amins als Lösungs-
mittel. Zweckmässig wird die Umsetzung in der Schmelze durchge-
führt. Geeignete Temperaturen betragen etwa 20°bis etwa 200°C,
zweckmässig arbeitet man bei der Rückflusstemperatur des
10 Reaktionsgemisches, falls ein Lösungsmittel vorliegt.

Die allfällige Veresterung der Hydroxygruppe in der 3-Amino-
propoxy-Seitenkette kann analog zu für die Herstellung analoger
Ester von 3-Amino-2-hydroxypropoxyaryl-Verbindungen bekannten
Methoden durchgeführt werden, nötigenfalls unter selektiven
15 Bedingungen, falls andere reaktionsfähige Gruppen, z.B. Amino,
vorliegen.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können in freier Form, d.h.
normalerweise als Base, oder in Salzform, z.B. in Säureadditions-
salzform, vorliegen. Aus den Verbindungen in freier Form lassen
20 sich in bekannter Weise Salze gewinnen und umgekehrt. Geeignete
Säuren zur Gewinnung von Säureadditionssalzen sind z.B. Chlor-
wasserstoff-, Malon- und Fumarsäure.

In den erfindungsgemässen Verbindungen ist das Kohlenstoffatom
in z.B. 2-Stellung der Propoxy-Seitenkette asymmetrisch substi-
tuiert. Die Verbindungen können daher in Form von Racematen
25 oder der einzelnen Enantiomeren auftreten. Bevorzugt sind die-
jenigen Enantiomeren, in denen die S-Konfiguration am asymme-
trisch substituierten Kohlenstoffatom der Propoxy-Seitenkette

besteht. Die einzelnen Enantiomeren können auf an sich bekannte Weise erhalten werden, z.B. durch Verwendung der entsprechenden Enantiomeren der Ausgangsverbindungen, oder durch fraktionierte Kristallisation von mit optisch aktiven Säuren hergestellten
5 diastereoisomeren Salzen.

Falls R z.B. durch zwei verschiedene Gruppen substituiertes Alkyl bedeutet, ist ein weiteres Asymmetriezentrum vorhanden. Diese Verbindungen können daher als Gemisch oder als zwei getrennte Racemate oder in reiner Enantiomerform auftreten. Die einzelnen
10 diastereoisomeren Formen können ebenfalls, wie oben beschrieben, auf bekannte Weise erhalten werden, z.B. durch

- 1) Chromatographie unter Verwendung von optisch aktiven Adsorbentien, z.B. acylierten Cellulose- oder polymeren Aminosäure-Derivaten;
 - 15 2) fraktionierte Kristallisation von Salzen unter Verwendung von optisch aktiven Säuren oder Basen zur Salzbildung; oder
 - 3) Verwendung von entsprechenden optisch aktiven Ausgangsprodukten; in diesem Fall kann die Auftrennung auf einer Zwischenprodukt -Stufe durchgeführt werden.
- 20 Soweit die Herstellung der benötigten Ausgangsmaterialien nicht besonders beschrieben wird, sind diese bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren bzw. wie im Beispielteil beschrieben oder analog zu den im Beispielteil beschriebenen Verfahren herstellbar.

25 In den nachfolgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden, ohne Korrekturen..

Beispiel 1: (S)-4-[3-[4-(3,3'-Dithienylmethyl)piperazin-1-yl]-2-hydroxypropoxy]-1H-indol-2-carbonitril

5 1,5 g (S)-4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril und 1,85 g 1-(3,3'-Dithienylmethyl)piperazin werden bei 70° zusammengesmolzen. Die Schmelze wird an Kieselgel chromatographiert. Man erhält die Titelverbindung (Schaum; $[\alpha]_D^{20} = -15,4^\circ$, c = 1% in Chloroform).

Das als Ausgangsprodukt verwendete Epoxyd erhält man wie folgt:

- 10 a) 80 g (S)-2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol gelöst in Dimethylformamid werden bei 0° mit Kaliumhydroxyd und anschliessend mit Benzylbromid umgesetzt. Man erhält das (S)-4-Benzylloxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan (helles Öl; $[\alpha]_D^{20} = +9,6^\circ$, c = 2% in Methanol).
- 15 b) 93,3 g des obigen Produktes in wässriger Chlorwasserstoffsäurelösung und Aceton werden zwei Stunden bei Rückfluss umgesetzt. Man erhält das (R)-3-Benzyloxypropan-1,2-diol (farbloses Öl; $[\alpha]_D^{20} = -1,2^\circ$, c = 2% in Methanol).
- 20 c) 118 g des obigen Produktes in Pyridin werden bei 0° mit p-Toluolsulfonsäurechlorid in Benzol umgesetzt und das Gemisch wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man erhält das (S)-1-Benzyloxy-3-tosyloxy-2-propanol (Öl; $[\alpha]_D^{20} = +8,3^\circ$, c = 2% in Methanol).
- 25 d) 41,5 g 4-Hydroxy-1H-indol-2-carboxamid werden mit Natriumhydrid zum entsprechenden Natriumsalz umgesetzt und dieses wird in Dimethylformamid mit 87,8 g des oben unter c) erhaltenen Produktes umgesetzt. Das Gemisch wird 40 Stunden

bei 100° Ölbadtemperatur gerührt. Nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung über Kieselgel erhält man das (S)-4-(3-Benzoyloxy-2-hydroxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamid (Smp. 115-117°; $[\alpha]_D^{20} = -1,5^\circ$; c = 2% in Methanol).

- 5 e) 62,2 g des obigen Produktes werden mit Palladium 10% auf Kohle in Methanol während 6 Stunden hydriert. Man erhält das (S)-4-(2,3-Dihydroxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamid (Smp. 183-185°; $[\alpha]_D^{20} = +6,15^\circ$; c = 2% in Methanol).
- 10 f) 36,65 g des obigen Produktes in Pyridin gelöst werden bei -15° bis -5° mit einer Lösung von p-Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin während 1 Stunde umgesetzt und das Gemisch 3 weitere Stunden bei 0° gerührt. Man erhält das (R)-4-(2-Hydroxy-3-tosyloxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamid (Smp. 162-168°; $[\alpha]_D^{20} = -13,5^\circ$; c = 2% in Methanol).
- 15 g) Eine Lösung von 44,2 g des obigen Produktes in Methanol/Tetrahydrofuran 1:1 wird bei 0° einer Lösung von 2,76 g Natrium in Methanol über 1 1/2 Stunden zugetropft und das Gemisch 1 Stunde gerührt. Man erhält das (S)-4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carboxamid (Smp. 125-135°; $[\alpha]_D^{20} = +26^\circ$; c = 2% in Methanol).
- 20
- h) 7,9 g des obigen Produktes werden in Dioxan und Pyridin suspendiert, eine Lösung von 7,8 ml Trifluoressigsäureanhydrid in Dioxan wird während 1 Stunde bei 10° zugetropft und man lässt 1 Stunde nachrühren. Man erhält das (S)-4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril (Smp. 123-125°; $[\alpha]_D^{20} = +40,0^\circ$; c = 1% in Methanol).
- 25

Das als Ausgangsprodukt verwendete Amin erhält man wie folgt:

- 5 a) 8,2 g 3,3'-Dithienylcarbinol in Methylenchlorid und 8,45 g Triethylamin werden auf -70° gekühlt, dazu tropft man eine Lösung von 4,79 g Methansulfonsäurechlorid in Methylenchlorid. Nach 1 Stunde fügt man eine Lösung von 6,62 g N-Aethoxycarbonylpiperazin in Methylenchlorid hinzu, rührt 1 Stunde und lässt die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen. Nach Chromatographie an Kieselgel erhält man den 4-(3,3'-Dithienylmethyl)-1-piperazincarbonsäureethylester (Oel).
- 10 b) 10,35 g des obigen Esters werden mit 60 ml Methanol, 60 ml Dimethylsulfoxid und 120 ml 30%-iger wässriger Natriumhydroxidlösung 2 Stunden gekocht. Man erhält das 1-(3,3'-Dithienylmethyl)piperazin (Smp. $102-104^{\circ}$).

- 15 Analog zu Beispiel 1 (ausser falls in den Fussnoten anders angegeben) erhält man, ausgehend von den entsprechenden Verbindungen der Formel II, in denen R_x für $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ -\text{CH}-\text{CH}_2 \end{array}$ steht, durch Umsetzung mit den entsprechenden Verbindungen der Formel III, folgende Verbindungen der Formel I:

Bsp. Nr.	Ar	B	P	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. des C* der Gruppe R	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$
<u>1. Ar = eine Indolgruppe</u>								
<u>1.1. B = Piperazin</u>								
2 ¹⁰⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Di(2-thienyl)-methyl	rac.	n.p.	b Schaum	n.p.
3 ¹⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Di(4-NO ₂ -phenyl)-methyl	rac.	n.p.	dch 205-208°	n.p.
4 ³⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Cyclohexyl)-CHCH ₂ -	S	rac.	b Schaum	-17,3° (c=1% in CHCl ₃)
4a ^{3a)}	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Cyclohexyl)-CHCH ₂ -	S	A	b Schaum	-
4b ^{3a)}	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Cyclohexyl)-CHCH ₂ -	S	B	b Schaum	-
5 ²⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Di(4-CN-phenyl)-methyl	S	n.p.	fu 170-172°	-2,8° (c=2% in CH ₃ OH)
6 ⁴⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Di(4-NH ₂ -phenyl)methyl	S	n.p.	b Schaum	-
7 ⁵⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Di(4-MeCONH-phenyl)methyl	S	n.p.	b Schaum	-

Bsp. Nr.	Ar	B	p	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$
8 ⁶⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Di(4-pyridinyl)- methyl	S	n.p.	b Schaum	-
9 ⁷⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(4-OH-Phe)- (Phe) methyl	rac.	rac.	b Schaum	-
9a ^{3a)}	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(4-OH-Phe)- (Phe) methyl	S	A	b Schaum	-
9b ^{3a)}	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(4-OH-Phe)- (Phe) methyl	S	B	b Schaum	-
10 ⁸⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Dicyclohexyl)- methyl	S	n.p.	b Schaum	-
11 ⁹⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Di(4-CF ₃ - phenyl) methyl	S	n.p.	b Schaum	-8,8° (c=1% in CH ₃ OH)
11a ¹⁴⁾ 14)	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(pyridin- 4-yl) methyl	S	rac.	b Schaum	-
12 ^{3a)} 14)	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)Pyridin- 4-yl) methyl	S	A	b Schaum	+6,8° (C=1% in Ethanol)
13 ^{3a)} 14)	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Pyridin- 4-yl) methyl	S	B	b Schaum	+8,0° (c=1% in Ethanol)
14 ⁶⁾	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Di(2-pyridinyl)- methyl	S	n.p.	b Schaum	+7,3° (c=1% in CH ₃ OH)

Bsp. Nr.	Ar	B	P	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Grupp R	Smp:	$[\alpha]_D^{20}$
14 ¹⁴ 14a)	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Pyridin-3-yl)methyl	S	rac.	b Schaum	-
15 ^{3a}	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)Pyridin-3-yl)methyl	S	A	b Schaum	+4,5° (c=1% in Ethanol)
16 ^{3a}	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Pyridin-3-yl)methyl	S	B	b Schaum	+3,6° (c=1% in Ethanol)
17 ¹⁵ 3a) 17a	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(3-Thienyl)(4-pyridinyl)methyl	S	rac.	b Schaum	-
3a) 17b	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(3-Thienyl)(4-pyridinyl)methyl	S	A	b Schaum	-
	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(3-Thienyl)(4-pyridinyl)methyl	S	B	b Schaum	-
18)	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Dicyclohexyl-methyl	S	n.p.	zm 159-161°	-8,5° (c=1% in CH ₃ OH)
19 ¹⁶	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(2-Thienyl)-methyl	S	rac.	b Schaum	+6,2° (c=1% in CH ₃ OH)

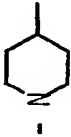

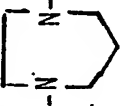

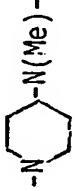
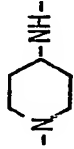


Bsp. Nr.	Ar	B	p	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smp., [α] _D ²⁰
3a) 19a	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(2-Thie- nyl)methyl	S	A	b Schaum -
3a) 19b 16)	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(2-Thie- nyl)methyl	S	B	b Schaum -
20	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(3-Thie- nyl)methyl	S	rac.	b Schaum +5,5° (c=1% in CH ₃ OH)
3a) 20a	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(3-Thie- nyl)methyl	S	A	b Schaum -
3a) 20b 12)	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(3-Thie- nyl)methyl	S	B	b Schaum -
20c	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(3-Pyridinyl)- (3-thienyl)- methyl	S	rac.	b Schaum -
3a) 21	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(3-Pyridinyl)- (3-thienyl)- methyl	S	A	b Schaum +6,8° (c=1% in CH ₃ OH)
22 3a)	2-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(3-Pyridinyl)- (3-thienyl)- methyl	S	B	b Schaum +4,9° (c=1% in CH ₃ OH)


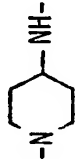

Bsp. Nr.	Ar	B	p	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$
23 ⁶⁾	2-CN-1H-Indol-4-y1	Piperazin-1,4-diyl	0	Di(3-pyridi- nyl)methyl	S	n.p.	b Schaum	+6,2° (c=1% in CH ₃ OH)
13)								
23a	2-CN-1H-Indol-4-y1	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(1-Me-2-imidazolyl)-methyl	S	rac.	b Schaum	-
3a)								
24	2-CN-1H-Indol-4-y1	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(1-Me-2-imidazolyl)-methyl	S	A	b Schaum	+7,0° (c=1% in CH ₃ OH)
3a)								
25	2-CN-1H-Indol-4-y1	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(1-Me-2-imidazolyl)-methyl	S	B	b Schaum	+5,2° (c=1% in CH ₃ OH)
25a	2-CN-1H-Indol-5-y1	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b Schaum	n.p.
25b	2-CN-1H-Indol-6-y1	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 167-168°	n.p.

Bsp. Nr.	Ar	B	P	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smp. $[\alpha]_D^{20}$
26	2-Acetyl-1H-indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 186-188° n.p.
27 ¹⁸⁾	3-CN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 230-231° n.p.
28 ¹⁹⁾	6-COOH-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 145-148° n.p.
29 ²⁰⁾	6-COOMe-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 110-111° n.p.
30 ²²⁾	7-CH ₂ CH ₂ OEt-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	mo 107-110° n.p.
31 ²²⁾	7-CH ₂ CH ₂ OMe-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	hml 105-107° n.p.
32 ²³⁾	2,3-diCN-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b Schaum n.p.
33 ²⁴⁾	2-CN-1-Me-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 150-152° n.p.
34 ²⁵⁾	2-CN-1-CH ₂ COOEt-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 142-144° n.p.
35 ²⁵⁾	2-CN-1-COOEt-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 149-151° n.p.

3524955

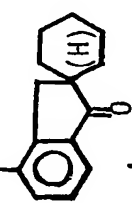
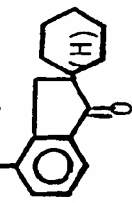

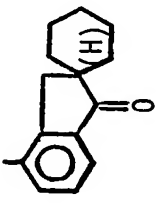

Bsp. Nr.	Ar	B	P	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$
31) 35a	2-CN-3-CH ₂ NMe ₂ -1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	tch 203°	n.p.
35b	2-CN-3-Me-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Pyridin-4-yl)methyl	rac.	rac.	b 169-170°	-
3a) 35c	2-CN-3-Me-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)pyridin-4-yl)methyl	S	A	b Schaum	-
3a) 35d	2-CN-3-Me-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Pyridin-4-yl)methyl	S	B	b Schaum	-
41) 35e	7-F-1H-Indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	bm 154-156°	n.p.

Bsp. Nr.	Ar	B	p	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smj.	$[\alpha]_D^{20}$
1.2.	<u>B = Piperidin</u>							
36	2-CN-1H-Indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	S	n.p.	b Schaum	-19,4° (c=1% in CHCl ₃)
37	2-CN-1H-Indol-4-yl		0	Di(4-F-phenyl)-methyl	rac.	n.p.	b 179-181°	n.p.
1.3.	<u>B = eine andere Gruppe</u>							
38	2-CN-1H-Indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b Schaum	n.p.
39	2-CN-1H-Indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 156-159°	n.p.
40	2-CN-1H-Indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 125-128°	n.p.
41	2-CN-1H-Indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	zm 192-194°	n.p.
42	2-CN-1H-Indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	S	n.p.	b Schaum	-33,2° (c=1% in CHCl ₃)
42a	2-CN-1H-Indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	S	n.p.	b Schaum	-8,5° (c=1% in CHCl ₃)

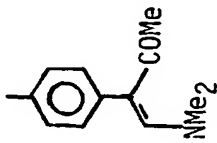
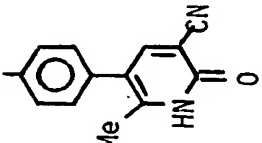
Bsp. Nr.	Ar	B	P	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$
2.	Ar = eine Oxindolgruppe							
28) 43	2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 170-172°	n.p.
29) 44	2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 154-156°	n.p.
27) 45	2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl	-N(Me)CH ₂ CH ₂ N(Me)-	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 140-142°	n.p.
45a	2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl		0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 106-108°	n.p.
46	2,3-Dihydro-3,3-diMe-2-oxo-1H-indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	zml 108-112°	n.p.
14) 46a	2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Pyridin-4-yl)methyl	rac.	rac.	b 154-155°	-
3a) 46b	2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Pyridin-4-yl)methyl	S	A	b Schaum	-
3a) 46c	2,3-Dihydro-2-oxo-1H-indol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	(Phe)(Pyridin-4-yl)methyl	S	B	b Schaum	-

Bsp. Nr.	Ar	B	p	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig.d. C* der Gruppe R	Smp. $[\alpha]_D^{20}$
3.	<u>Ar = eine weitere polycyclische Arylgruppe</u>						
47 ³²⁾	2,1,3-Benzoxa- diazol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 125-126° n.p.
48 ³⁴⁾	2-CF ₃ -Benzimid- azol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 222° n.p.
49 ³⁴⁾	Benzimidazol- 4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 176-178° n.p.
50 ³⁴⁾	1,2-Dihydro-2-oxo- benzimidazol-4-yl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	ch 265-267° n.p.

00.00.00

Bsp. Nr.	Ar	B	p	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Sm.p.	$[\alpha]_D^{20}$
51	[Chinolin-2(1H)-on]-4-yl	Piperazin-1,4-diy]	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 214-217° (Dec.)	n.p.
52	[3,4-Dihydro-chinolin-2(1H)-on]-4-yl	Piperazin-1,4-diy]	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 218-219°	n.p.
53	[3,4-Dihydro-chinolin-2(1H)-oxo]-4-yl	Piperazin-1,4-diy]	0	Di(4-F-phenyl)-methyl	rac.	n.p.	-	n.p.
54	1-[9H]-Carbazol-4-yl	Piperazin-1,4-diy]	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 200-202°	n.p.
55		Piperazin-1,4-diy]	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	hfu 169-170°	n.p.
56			0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	zm] 165-168°	n.p.
57			1	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 201-202°	n.p.

Bsp. Nr.	Ar	B	P	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$
4.	<u>Ar = eine Phenylgruppe</u>							
57a	4-OBz-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 106-108°	n.p.
58 ³⁶⁾	4-OH-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 155-159°	n.p.
58a	3-OBz-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 0el	n.p.
59 ³⁶⁾	3-OH-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 183-185°	n.p.
59a	3-COOMe-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 0el	n.p.
60 ³⁵⁾	3-COOH-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 190-191°	n.p.
61	3-CF ₃ -Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 180-182°	n.p.
62 ³⁷⁾	4-MeCOCH ₂ -Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 108-110°	n.p.
62a ³⁸⁾	3-NH ₂ -Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 0el	n.p.
63 ³⁹⁾	3-NHSO ₂ Me-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b Schaum	n.p.
64 ⁴⁰⁾	3-NHCH ₂ CN-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b fu 131-133°	n.p.
65	3-NHCOMe-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	mo 117-119°	n.p.
66 ¹¹⁾	2-(1-Hydroxymethylcyclohexyl)-methylphenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 154-156°	n.p.
67	2-(1-Acetoxyethylcyclohexyl)-methylphenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 162-164°	n.p.

Bsp. Nr.	Ar	B	p	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$
17) 67a		Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b Schaum	n.p.
68 ²¹⁾		Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 177-180°	n.p.
68a	3,5-di-OBz-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b Schaum	n.p.
69 ²⁶⁾	3,5-di-OH-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 183-184°	n.p.
69a	2-CN-4-OBz-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 0e1	n.p.
70 ³⁰⁾	2-CN-4-OH-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 196-198	n.p.

Bsp. Nr.	Ar	B	p	R	Konfig. des OH-tragen- den C* der Propoxy- Kette	Falls passend: Konfig. d. C* der Gruppe R	Smp.	$[\alpha]_D^{20}$
71	2-Acetyl-4- OCH ₂ CH ₂ OMe-Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	fu 161-163°	n.p.
72	2-CN-4-OCH ₂ CH ₂ OMe- Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 107-109°	n.p.
73	2-Me-3-NO ₂ -Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b 149-150°	n.p.
74	2,3-di-NO ₂ -Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	b Schaum	n.p.
75 ³³⁾	2,3-di-NH ₂ -Phenyl	Piperazin-1,4-diyl	0	Diphenylmethyl	rac.	n.p.	dch 133-135°	n.p.

Lexikon:

C*	=	asymmetrisches Kohlenstoffatom	A	=	in einer der beiden möglichen stereo- isomeren Formen
Konfig.	=	Konfiguration	B	=	in der anderen von den zwei möglichen stereoisomeren Formen
rac.	=	racemisch	Zers.	=	Zersetzung
n.p.	=	nicht passend	Smp.	=	Schmelzpunkt
Bz	=	Benzyl			
Me	=	Methyl			
Phe	=	Phenyl			
Et	=	Ethyl			
bm1	=	in Bis[maleinat]salzform			
dch	=	in Dihydrochloridsalzform			
b	=	in freier form			
fu	=	in Fumaratsalzform			
mo	=	in Malonatsalzform			
zm1	=	in Bis[hydrogenmaleinat]salzform			
hm1	=	in Hydrogenmaleinatsalzform			
ch	=	in Hydrochloridsalzform			
hfu	=	in Hydrogenfumaratsalzform			
bfu	=	in Bis[fumarat]salzform			
tch	=	In Trihydrochloridsalzform			

Reaktionsbedingungen und Herstellung von Zwischenprodukten:

- 1) 1-[Bis(4-nitrophenyl)methyl]piperazin erhält man durch Acetylierung von 1-Diphenylmethylpiperazin mit anschliessender Nitrierung des somit erhaltenen Acetylpipezazins und anschliessender Abspaltung der Acetylgruppe vom somit erhaltenen Dinitroderivat.
- 2) 1-[Bis(4-cyanophenyl)methyl]piperazin erhält man durch Reduktion von Di-(p-cyanophenyl)keton mit NaBH_4 mit anschliessender Mesylierung des somit erhaltenen Alkohols und anschliessender Umsetzung des somit erhaltenen Mesylates mit N-Formylpiperazin und anschliessender Hydrolyse des somit erhaltenen N-Formylpiperazin-Derivates.
- 3) 1-[(2-Cyclohexyl-2-phenyl)ethyl]piperazin erhält man durch Acylierung von 1-Benzylpiperazin mit 2-Phenyl-2-cyclohexylelessigsäurechlorid mit anschliessender Reduktion des somit erhaltenen Derivates mit LiAlH_4 mit anschliessender N-Debenzylierung des somit erhaltenen Derivates durch Hydrierung mit Palladium auf Kohle.
- 3a) Das entsprechende Gemisch von Diastereoisomeren der Formel I wird in seine zwei optisch reinen Komponenten durch Chromatographie über Kieselgel aufgetrennt.
- 4) 1-[Bis(4-aminophenyl)methyl]piperazin erhält man durch Reduktion des unter 1) beschriebenen Nitro-Derivates.
- 5) 1-[Bis(4-acetaminophenyl)methyl]piperazin erhält man durch Acetylierung des unter 4) beschriebenen Amino-Derivates.

- 6) Das entsprechende 1-[Bis(pyridinyl)methyl]piperazin erhält man durch Reduktion des entsprechenden (Dipyridinyl)ketons mit NaBH_4 mit anschließender Mesylierung des somit erhaltenen Alkohols mit anschließender Umsetzung des somit erhaltenen Mesylates mit N-Formylpiperazin mit anschließender Abspaltung der Formylgruppe vom somit erhaltenen N-Formylpiperazin-Derivat.
- 7) 1-[(4-Hydroxyphenyl)-phenylmethyl]piperazin erhält man durch Reduktion von Phenyl-(p-benzyloxyphenyl)keton mit NaBH_4 mit anschließender Bromsubstitution mit PBr_3 der freien Hydroxygruppe im somit erhaltenen Alkohol mit anschließender Umsetzung des somit erhaltenen Brom-Derivates mit Benzylpiperazin mit anschließender Abspaltung der Benzyl- und Benzyl oxygruppen vom somit erhaltenen N-Benzylpiperazin-Derivat durch Hydrierung mit Palladium auf Kohle.
- 8) 1-[Bis(cyclohexyl)methyl]piperazin erhält man durch Mesylierung von Dicyclohexylcarbinol mit anschließender Umsetzung des somit erhaltenen Mesylates mit Formylpiperazin mit anschließender Abspaltung der Formylgruppe vom somit erhaltenen N-Formylpiperazin-Derivat.
- 9) 1-[Bis(4-trifluormethylphenyl)methyl]piperazin erhält man durch Bromsubstitution mit PBr_3 der freien Hydroxygruppe im Di-(p-trifluormethylphenyl)carbinol mit anschließender Umsetzung des somit erhaltenen Bromderivates mit Formylpiperazin mit anschließender Abspaltung der Formylgruppe vom somit erhaltenen N-Formylpiperazin-Derivat.

- 10) Das entsprechende 1-[Bis(thienyl)methyl]piperazin erhält man wie im Beispiel 1 beschrieben, ausgehend vom entsprechenden Di-(thienyl)keton.
- 11) Die Titelverbindung erhält man durch alkalische Hydrolyse der Verbindung des Beispiels 67.
- 12) 1-[(3-Pyridinyl)-(3'-thienyl)methyl]piperazin erhält man auf zu der in Fussnote 15) beschriebenen analoge Weise.
- 13) 1-[(1-Methyl-2-imidazolyl)(phenyl)methyl]piperazin erhält man auf zu der in Fussnote 16) beschriebenen analoge Weise. Das Carbinol erhält man durch Umsetzung von 2-Lithio-1-methylimidazol mit Benzaldehyd.
- 14) Das entsprechende 1-[(Pyridinyl)(phenyl)methyl]piperazin erhält man durch Umsetzung des entsprechenden Carbinols mit Ethoxycarbonylpiperazin bei erhöhter Temperatur mit anschliessen der Hydrolyse der somit erhaltenen Carbethoxy-Verbindung.
- 15) 1-[(4-Pyridinyl)(3'-thienyl)methyl]piperazin erhält man in 2 Stufen wie in Fussnote 8) beschrieben, ausgehend vom entsprechenden Carbinol. Das Carbinol erhält man durch Umsetzung von 3-Thienyllithium mit Pyridin-4-carboxaldehyd.
- 16) Das entsprechende 1-[(Phenyl)(thienyl)methyl]piperazin erhält man durch Umsetzung des entsprechenden Carbinols mit Thionylchlorid mit anschliessender Kondensation des somit erhaltenen Chlorides mit Ethoxycarbonylpiperazin mit anschliessender Hydrolyse der somit erhaltenen Carbethoxy-Verbindung.

- 17) Die Titelverbindung erhält man durch Umsetzung der Verbindung des Beispiels 62 mit N,N-Dimethylformamidmethylacetal.
- 18) 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-3-carbonitril (Smp. 125-126°) erhält man durch Umsetzung von 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol mit Chlorsulfonylisocyanat mit anschließender Umsetzung der somit erhaltenen 3-Cyan-Verbindung mit Benzhydrylpiperazin.
- 19) Durch Hydrolyse der Verbindung des Beispiels 29 mit wässriger Natriumhydroxidlösung.
- 20) 4-Hydroxy-6-methoxycarbonyl-1H-indol (Smp. 80-81°) erhält man durch folgende Reaktionssequenz: Stobbe Kondensation von Pyrrol-2-aldehyd mit Dimethylsuccinat mit anschließender Cyclisierung der somit erhaltenen Verbindung mit Essigsäureanhydrid/Natriumacetat zum 4-Acetoxy-6-methoxycarbonylindol mit anschließender Umsetzung mit Natriummethoxid in Methanol.
- 21) Die Titelverbindung erhält man durch Umsetzung der Verbindung des Beispiels 67a mit Cyanacetamid in Natriumethylat.
- 22) 4-Hydroxy-7-(2-methoxyethyl)-1H-indol (0el) und 4-Hydroxy-7-(2-ethoxyethyl)-1H-indol (0el) erhält man durch Formylierung von 4-Benzyl-1H-indol-2-carbonsäureethylester mit anschließender Hydrolyse des somit erhaltenen 4-Benzyl-1H-indol-2-carbonsäureethylesters (Smp. 113-114°) mit anschließender Decarboxylierung der somit erhaltenen 4-Benzyl-1H-indol-2-carbonsäure (Smp. 203-206°) mit anschließender NABH₄-Reduktion des somit erhaltenen 4-Benzyl-1H-indols (Smp. 129-131°) mit anschließender Acetylierung des somit erhaltenen 4-Benzyl-1H-indols

(Smp. 82-84°) mit anschließender Umsetzung des somit erhaltenen 4-Benzyl-1H-indol-7-acetyloxy-methyl-1H-indols (Smp. 70-71°) mit NaCN mit anschließender Hydrolyse des somit erhaltenen 4-Benzyl-1H-indol-7-acetonitrils (Smp. 152-154°) mit anschließender Reduktion der somit erhaltenen 4-Benzyl-1H-indol-7-essigsäure (Smp. 133-136°) mit anschließender, entsprechender Veretherung des somit erhaltenen 4-Benzyl-1H-indol-7-(2-hydroxyethyl)-1H-indols (Smp. 62-64°) mit Diazomethan bzw. Diazoethan mit anschließender Debenzylierung des somit erhaltenen Ethers.

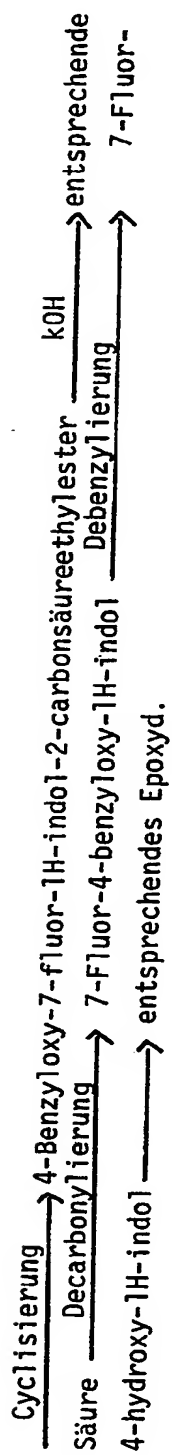
23) 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2,3-dicarbonitril (Smp. 172-174°) erhält man durch Umsetzung von 4-(2,3-Epoxypropoxy)-1H-indol-2-carbonitril mit Chlorsulfonylisocyanat in Dimethylformamid.

24) Die Titelverbindung erhält man durch Methylierung mit Dimethylsulfat von 4-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-1H-indol-2-carbonitril mit Tetrabutylammoniumiodid in einer Lösung von Methylenchlorid und wässrigem Natriumhydroxid während 30 Minuten und anschließende Chromatographie der somit erhaltenen Verbindung über Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid/5% Methanol als Eluierungsmittel.

25) Die Titelverbindung erhält man durch Umsetzung von 4-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-1H-indol-2-carbonitril mit Chloressigsäureethylester [Beispiel 34] bzw. Chlorameisensäureethylester (Beispiel 35).

- 26) Die Titelverbindung erhält man durch Debenzylierung der Verbindung des Beispiels 68a.
- 27) N-Diphenylmethyl-N,N'-dimethylethylendiamin (Oel) erhält man durch Umsetzung von $\text{MeCON(Me)CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ mit N-Diphenylmethyl-N-methylamin in Dioxan und anschließende Hydrolyse des somit erhaltenen Acetamids mit Natriumhydroxid/Ethanol.
- 28) 4-(N-Diphenylmethyl-N-methylamino)piperidin (Smp. 116-120°) erhält man durch Hydrierung von 1-Carboethoxy-4-piperidon über Platinoxid mit anschließender N-Methylierung des somit erhaltenen Amins (Smp. 78-80°) mit Formaldehyd in Ameisensäure mit anschließender Hydrolyse der somit erhaltenen Verbindung (Smp. 146-148°) mit Kaliumhydroxid/Ethanol.
- 29) 4-(Diphenylmethylamino)piperidin (Smp. 67-69°) erhält man durch Hydrolyse des Amin-Zwischenproduktes mit Smp. 78-80°, beschrieben in Fussnote 28), mit Kaliumhydroxid/Ethanol.
- 30) Die Titelverbindung erhält man durch Debenzylierung der Verbindung des Beispiels 69a.
- 31) Die Titelverbindung erhält man durch Umsetzung von 4-[3-(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)-2-hydroxypropoxy]-1H-indol-2-carbonitril mit Formaldehyd und Dimethylamin.
- 32) 4-Hydroxy-2,1,3-benzoxadiazol erhält man durch Umsetzung von 2,6-Dichloranilin mit Wasserstoffsuperoxyd mit anschließender Umsetzung des somit erhaltenen 2,6-Dichlornitrosobenzols (Smp. 162-163°) mit Natriumazid mit anschließender Umsetzung des somit erhaltenen 4-Chlor-2,1,3-benzoxadiazols (Smp. 75-79°) mit Natriummethylat mit anschließender saurer Hydrolyse des somit erhaltenen 4-Methoxy-2,1,3-benzoxadiazols (Smp. 76-78°).

- 33) Die Titelverbindung erhält man durch Hydrierung der Verbindung des Beispiels 74 mit Palladium auf Kohle.
- 34) Die Titelverbindung erhält man durch Cyclisierung der Verbindung des Beispiels 75 mit Trifluoressigsäureanhydrid (Bsp. 48) bzw. HC(OEt)_3 (Beispiel 49) bzw. COCl_2 (Beispiel 50).
- 35) Die Titelverbindung erhält man durch alkalische Hydrolyse der Verbindung des Beispiels 59a.
- 36) Die Titelverbindung erhält man durch Debenzylierung der entsprechenden Verbindung, die eine Benzylgruppe anstelle von Hydroxy trägt (Verbindungen der Beispiele 57a und 58a)
- 37) [(4-Hydroxy)benzyl]methylketon erhält man durch Demethylierung von [(4-Methoxy)benzyl]-methylketon mit Bromwasserstoffsäure.
- 38) Die Titelverbindung erhält man durch alkalische Hydrolyse der Verbindung des Beispiels 65.
- 39) Die Titelverbindung erhält man durch Umsetzung der Verbindung des Beispiels 62a mit $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$.
- 40) 3-Cyanmethylaninophenol (Oe1) erhält man durch Umsetzung von 3-Aminophenol mit Chloracetonitril.
- 41) Das Ausgangsmaterial erhält man nach folgender Reaktionssequenz:
- $$\begin{array}{l} \text{4-Fluorphenol} \xrightarrow{\text{Br}_2} \text{2-Bromderivat} \xrightarrow{\text{CuCN}} \text{2-Cyanbenzyloxy-} \\ \text{derivat} \xrightarrow{\text{Azid}} \text{2-Formylbenzyloxyderivat} \xrightarrow{\text{N}_3} \text{2-(CH=CCOOEt)-benzyloxyderivat} \end{array}$$



Die erfindungsgemässen Verbindungen in freier Form oder in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze zeichnen sich durch interessante pharmakologische Eigenschaften aus. Sie können als Arzneimittel verwendet werden.

- 5 Sie besitzen kardiotope Eigenschaften, wie aus Standard-Tests hervorgeht. Sie bewirken am mit Numal narkotisierten, normotonen Hund [R. Salzmann et al., J.Cardiovasc.Pharm. 7 (1985)] mit einer Dosis von etwa 0,01 mg/kg bis etwa 2 mg/kg i.v. und von etwa 0,02 mg/kg bis etwa 2 mg/kg intraduodenal eine Zunahme der Kontraktionskraft
10 des Linksventrikels.

Die Test-Methode verläuft wie folgt:

- Die Versuche werden an Bastardhunden beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht von 10 bis 15 kg durchgeführt. Als Narkotikum dient Numal in einer Dosierung von 65 mg/kg i.v. Das Tier wird
15 in Rückenlage auf einem Operationstisch fixiert. Nach den üblichen Vorbereitungsarbeiten wird unter Röntgenkontrolle über die Arteria carotis dextra ein heparinisierte Katheter in den linken Ventrikel eingeführt und die Uebertragung des Druckes auf eine Gebermembran erfasst (Gould Statham P 23 Gb). Mit
20 Hilfe eines HSE-Physio-Differentiators wird der Anstieg von Druckabläufen in Abhängigkeit von der Zeit errechnet und aufgezeichnet. Der Druckanstieg im linken Ventrikel ist ein Mass für die Kontraktionskraft des Herzens. Die Dimension des differenzierten Druckes wird in mm hg/sec. angegeben. Eine angemessene Körpertemperatur (ca. 36 bis 37°C) wird aufrechterhalten. Nach Beendi-
25 gung einer Kontrollphase von etwa 40 Minuten wird die Testsubstanz in die Vena femoralis injiziert und ihr Einfluss auf die registrierten bzw. errechneten Parameter beobachtet.

Diese Wirkung kann in ähnlichen Dosierungen am mit Inaktin anästhetisierten Rattentest [Methode wie hieroben angegeben, jedoch unter Verwendung von mit Inaktin anästhetisierten Ratten anstelle von Numal-Hunden), am Test der "pithed open-chest"-Katze
5 [R. Salzmann et al., J.Cardiovasc.Pharm. 7 (1985) mit direkter Messung der Kontraktionskraft] und am Test des spontan-schlagenden, akut insuffizierten Kaninchenherzes [G.Scholtysik et al., Naunyn - Schmiedeberg's Arch.Pharmacol. (1985)] festgestellt werden.

10 Die Verbindungen eignen sich daher zur Verwendung als Kardiotonika, z.B. zur Behandlung der Herzinsuffizienz. In dieser Indikation besitzen sie ein ausgeglicheneres Wirkungsprofil als bekannte kardiotone Verbindungen ähnlicher Struktur.

15 Bevorzugt in dieser Indikation sind die Verbindungen der Beispiele 1, 3, 12, 13, 14, 15, 17, 21, 36, 38, 43 und 59, insbesondere der Beispiele 12 und 21.

Eine geeignete Tagesdosis beträgt von etwa 1 mg bis etwa 500 mg, zweckmässig in 2 bis 4 Anteilen verabreicht, z.B. oral, in unitären Dosierungsformen enthaltend von ungefähr 0,25 mg bis ungefähr 250 mg, oder in Retardform.

20 Ausserdem besitzen die Verbindungen antiarrhythmische Eigenschaften, wie aus Standard-Tests hervorgeht. So bewirken sie eine Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit im linken MeerschweinchenVorhof bei Badkonzentrationen von etwa 10^{-7} M bis 10^{-4} M [R. Hof und G. Scholtysik, J.Cardiovasc.Pharm. 5 (1983) 176-183].

Die Verbindungen eignen sich daher zur Verwendung als Antiarrhythmika, z.B. zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, wie der supraventrikulären Tachykardie oder der Fibrillierung.

5 Die Verbindungen weisen ausserdem α -adrenergisch blockierende Wirkung auf, wie aus Standard-Tests hervorgeht. Sie hemmen z.B. die α -Adrenozeptoren bei isolierten Spiralstreifen der Vena femoralis von Hunden (E. Müller-Schweinitzer und E. Stürmer, Br.J.Pharmacol [1974] 51, 441-446) bei Badkonzentrationen von etwa 10^{-7} M bis 10^{-5} M.

10 Die Verbindungen eignen sich daher zur Verwendung als α -Adrenozeptorenblocker, z.B. zur Prophylaxe und Behandlung von Krankheitszuständen, die mit einer Lähmung der Darmmotilität einhergehen, z.B. vom paralytischen Ileus.

15 Sie besitzen auch β -adrenozeptoren-blockierende Wirkung, wie aus Standard-Tests hervorgeht. Sie hemmen z.B. am isolierten, spontanschlagenden Meerschweinchenvorhof den positiv-inotropen Adrenalineffekt (A. Bertholet et al., Postgrad.Med.J. [1981] 57 (Suppl] 9-17) bei einer Badkonzentration von etwa 10^{-9} M bis etwa 10^{-6} M.

20 Die Verbindungen eignen sich daher zur Verwendung als β -Adrenozeptorenblocker, z.B. zur Prophylaxe und Therapie von Koronarerkrankungen, wie Angina pectoris, von Zuständen, die mit einer sympathischen Ueberstimulation einhergehen, wie z.B. nervösen Herzbeschwerden, von der Hypertonie, vom Myokardinfarkt, zur
25 Intervallbehandlung der Migräne und zur Behandlung von Glaukoma und Thyreokoxikose.

5 Eine geeignete Tagesdosis in den antiarrhythmischen und α - und β -blockierenden Indikationen beträgt von etwa 0,1 mg bis etwa 500 mg, zweckmässig in 2 bis 4 Anteilen verabreicht, z.B. oral, in unitären Dosierungsformen enthaltend von etwa 0,025 mg bis etwa 250 mg, oder in Retardform.

10 Sie zeigen ausserdem für Calciumantagonisten typische Wirkungen. Sie weisen eine ausgesprochene muskelrelaxierende Wirkung, insbesondere auf die glatte Muskulatur, auf, wie aus der Feststellung von vasodilatierender und blutdrucksenkender Aktivität in Standard-Tests hervorgeht. So bewirken sie z.B. im Test der anästhetisierten Katze unter Verwendung von "tracer" Mikrokugeln (R. Hof et al., Basic.Res.Cardiol. 75 [1980] 747-756 und 76 [1981] 630-638; R. Hof et al., J.Cardiovasc.Pharmacol. 4 [1982] 352-362) koronare Vasodilatation, eine Zunahme des Blutflusses in der Skelettmuskulatur und eine Abnahme des Blutdruckes nach intravenöser Verabreichung von etwa 3 μ g/kg bis etwa 300 μ g/kg.

20 Eine Abnahme des Blutdruckes wird ebenfalls an der wachen, spontanhypertonen Ratte (Methode von Gerald M. Tschirki, Arzneimittelforsch. 18 [1968] 1285) nach Verabreichung von etwa 1 μ g/kg bis etwa 100 μ g/kg s.c. festgestellt.

Sie eignen sich daher als Calciumantagonisten zur Prophylaxe und Therapie von

- Koronarinsuffizienz, z.B. Angina pectoris;
- Störungen der Durchblutung des Gehirns, wie der cerebrovas-
- 25 kulären Insuffizienz; cerebrovaskulären Insulten, z.B. Stroke; und cerebrovaskulären Spasmen;

- weiteren Störungen der peripheren Zirkulation, z.B. in den Gliedern, wie dem intermittierenden Hinken und Spasmen, z.B. cholisch; und

- Asthma, z.B. anstrengungsbedingtem Asthma.

5 Eine geeignete Tagesdosis in den calcium-antagonistischen Indikationen beträgt von etwa 5 mg bis etwa 500 mg, zweckmässig in 2 bis 4 Anteilen verabreicht, z.B. oral, in unitären Dosierungsformen enthaltend von etwa 1,25 mg bis etwa 250 mg, oder in Retardform.

10 Im allgemeinen sind die 2(S)optischen Isomeren in Bezug auf die Propoxy-Seitenkette als Kardiotonika, Antiarrhythmika und β -Adrenozeptorenblocker aktiver als die 2(R) optischen Isomeren.

Bevorzugt als β -Adrenozeptorenblocker sind die erfindungsgemässen Verbindungen, in denen in B das an die Propoxy-Seitenkette gebundene Stickstoffatom Teil einer sekundären Aminogruppe ist.

15

Es ist einzusehen, dass es gegebenenfalls angebracht sein kann, vor Durchführung der obigen in vitro Tests zur Erfassung der Wirkung diejenigen Verbindungen, in denen die Hydroxygruppe in 2-Stellung der 3-Aminopropoxy-Seitenkette in veresterter Form vorliegt, in die entsprechenden unveresterten Verbindungen umzusetzen.

20

Die bevorzugte Verwendung der Verbindungen ist die Verwendung als Kardiotonika.

Die Verbindungen können in pharmazeutisch verträglicher Salzform verabreicht werden. Solche Salzformen weisen eine Wirkung in derselben Grössenordnung wie die freien Formen auf und können leicht auf bekannte Weise hergestellt werden.

- 5 Die Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Zubereitungen, die eine erfindungsgemässe Verbindung in freier Form oder in pharmazeutisch verträglicher Salzform enthält, zusammen mit einem pharmazeutischen Träger- oder Verdünnungsstoff. Solche Zubereitungen können in Form von z.B. einer Lösung oder einer Tablette
- 10 sein.

THIS PAGE BLANK (USPTO)